

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

04 MAR 2005

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
18 mars 2004 (18.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/021970 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K Enfield, Middlesex EN1 1DP (GB). SOFEIR, Maurice [FR/FR]; 38, rue de Turin, F-75008 Paris (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2003/002643 (74) Mandataire : MONAIN, Patrice; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (22) Date de dépôt international : 4 septembre 2003 (04.09.2003) (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
02/11062 6 septembre 2002 (06.09.2002) FR
03/03472 21 mars 2003 (21.03.2003) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CAZOR, Jean, Louis [FR/FR]; 56, rue Saint-Antoine, F-75004 Paris (FR). GROOTVELD, Martin [GB/GB]; 70 Clarendon Way, St. Pauls Cray, Orpington, Kent BR5 2PF (GB). LHUISSET, François [FR/FR]; 8-10, avenue Gallieni, F-94250 Gentilly (FR). ROBINEAU, Pascale [FR/FR]; 271bis, rue de Paris, F-91120 Palaiseau (FR). SILWOOD, Christopher [GB/GB]; 3 Landseer Road, Bush Hill Park,
- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITION FOR IMPROVING THE PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF APATITE-BASED MATERIALS, USES THEREOF AND METHOD USING SAME

(54) Titre : COMPOSITION POUR AMELIORER LES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DE MATERIAUX A BASE D'APATITE, SES UTILISATIONS ET PROCEDE POUR SA MISE EN ŒUVRE

(57) Abstract: The invention concerns a composition comprising at least one titanium and fluorine derivative for reinforcing materials based on natural or synthetic apatite, in particular teeth, bones, dental implants and surgical prostheses. The inventive compositions enable in particular apatite materials to be enriched with titanium and fluorine. The invention also concerns a method for reinforcing apatite-based materials using said compositions, and use of titanium and fluorine derivatives to fight against staining of apatite-based material.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à une composition comprenant au moins un dérivé de titane et de fluor pour renforcer les matériaux à base d'apatite naturelle ou artificielle, notamment les dents, les os, les implants dentaires et les prothèses chirurgicales. Les compositions de l'invention permettent notamment un enrichissement en titane et en fluor des matériaux à base d'apatite. L'invention se rapporte également à un procédé de renforcement des matériaux à base d'apatite utilisant les compositions de l'invention, ainsi qu'à une utilisation de dérivés de titane et de fluor pour lutter contre la coloration des matériaux à base d'apatite.

WO 2004/021970 A2

Composition pour améliorer les caractéristiques physico-chimiques de matériaux à base d'apatite, ses utilisations et procédé pour sa mise en œuvre

L'invention se rapporte à une composition destinée à améliorer les caractéristiques physico-chimiques de matériaux à base d'apatite naturelle ou artificielle, notamment d'implants. Elle se rapporte également à l'utilisation de dérivés de titane pour le renforcement de matériaux à base d'apatite, ainsi qu'à un procédé pour le renforcement de matériaux à base d'apatite.

Elle se rapporte également à l'utilisation de dérivés de titane et de fluor pour la protection contre la coloration des matériaux à base d'apatite, notamment les colorations extrinsèques, ainsi qu'à un procédé de protection contre la coloration des matériaux à base d'apatite.

Une grande partie des prothèses ou implants à usage dentaire ou médical est fabriquée à partir de titane.

L'intérêt du titane dans la préparation de telles prothèses ou implants est bien connu. Ses propriétés mécaniques, sa grande résistance à la corrosion et sa légèreté en font un matériau de choix pour ces applications.

Le titane montre de plus une très bonne compatibilité avec les tissus biologiques. Il n'altère généralement pas la croissance des ostéoblastes, des fibroblastes et des cellules épithéliales gingivales et est utilisé couramment dans la fabrication de prothèses dentaires ou osseuses pour remplacer les tissus défaillants, y compris les disques intervertébraux et les osselets de l'oreille.

La très bonne compatibilité entre le titane et les tissus à base d'apatite s'explique en partie par la formation, à la surface du titane, d'une fine couche d'oxyde de titane capable de protéger le métal sous-jacent et de se lier aux atomes de calcium et aux groupes phosphore de l'apatite.

Par ailleurs, la partie visible de la dent a une couleur naturelle qui évolue avec le temps. Cette couleur dépend notamment de la blancheur et de la transparence de l'émail dentaire, ainsi que de la couleur de la dentine sous-jacente.

L'émail et la dentine sont généralement d'autant plus blancs que leur constituant principal, l'hydroxyapatite, est peu minéralisée. Ainsi, en l'absence d'anomalie, la dent est alors d'une couleur blanc-ivoire. Toutefois, différents phénomènes interviennent au cours du temps et ont une influence sur la couleur des dents.

5

Ainsi, il est connu que la minéralisation de l'émail et de la dentine augmente tout au long de la vie de la dent, la rendant moins blanche et moins transparente.

10 L'émail est également soumis à l'érosion par des substances acides et par la carie dentaire; à l'usure et à l'abrasion mécanique. Ces facteurs contribuent à diminuer sa brillance.

15 Enfin, des colorations extrinsèques peuvent modifier la couleur de la dent. Par exemple, certains aliments comme le café, le thé, les myrtilles contiennent des pigments colorés qui peuvent se fixer à la surface des dents et altérer leur teinte. D'autres substances comme les goudrons contenus dans les cigarettes ou certains traitements médicamenteux peuvent agir de la même façon et modifier la couleur des dents.

20 Le document WO 0105797 décrit des dérivés de titane ainsi que leur utilisation dans des compositions à usage buccal, en tant qu'agent de protection contre la carie dentaire. Il est décrit dans ce document que le dérivé de titane forme une couche protectrice à la surface de la dent, sous la forme d'un glacis, dans des conditions de pH variant d'environ 6,5 à environ 7,5.

25

L'invention a pour but de proposer une nouvelle composition de renfort de matériaux à base d'apatite, comprenant des composés dérivés de titane et de fluor, capable de modifier la structure de l'apatite.

Un premier objet de l'invention concerne donc une telle composition.

30 Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation de dérivés de titane et de fluor pour le renforcement de matériaux à base d'apatite.

Un autre objet de l'invention concerne un procédé de renforcement de matériaux à base d'apatite.

Un autre objet de l'invention concerne une nouvelle utilisation de composés dérivés de titane et de fluor, pour protéger les matériaux à base d'apatite contre les colorations, notamment extrinsèques.

- 5 Un autre objet de l'invention concerne un procédé de protection des matériaux à base d'apatite contre les colorations.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par le terme « matériaux à base d'apatite » les hydroxyapatites naturelles, notamment l'émail dentaire, la dentine, les os, ainsi que les céramiques artificielles à base de phosphate de calcium destinées à des applications médicales, notamment implants dentaires, dispositifs d'implantation percutanés ou parodontaux, prothèses osseuses utilisées notamment en chirurgie orthopédique, maxillo-faciale ou spinale.

- 15 La composition destinée à renforcer les matériaux à base d'apatite selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé de titane et de fluor répondant à la formule générale (I) ci-après :

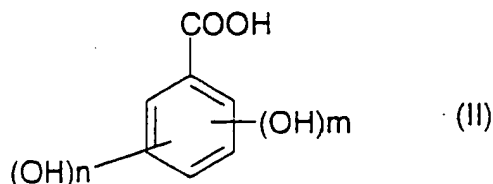


dans laquelle

- 20 x est un entier variant de 1 à 6 et y est 0, 1 ou 2, avec la condition que quand y est 0, x ne représente pas 4
et R représente :

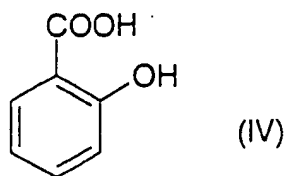
- un composé choisi parmi K, Na ou NH_4 , ou
- un ligand L de formule (II) ci-après :

25



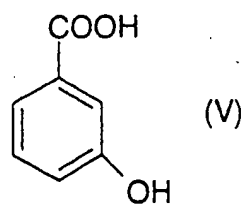
- 30 dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2;
la composition selon l'invention se caractérisant de plus en ce qu'elle possède, à l'état solubilisé, de préférence en milieu aqueux, un pH inférieur ou égal à 6.

- Des ligands L utilisables sont notamment les dérivés d'acide benzoïque, notamment l'acide hydroxy-2-benzoïque de formule (IV) ci-après et ses dérivés :
- 35



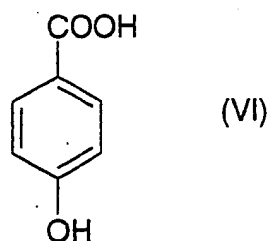
5

, l'acide hydroxy-3-benzoïque de formule (V) ci-après et ses dérivés :



10

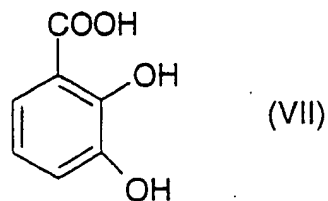
, l'acide hydroxy-4-benzoïque de formule (VI) ci-après et ses dérivés :



15

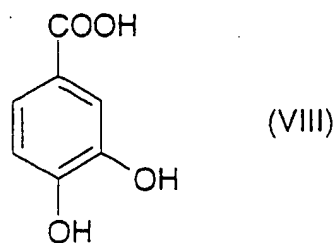
20

, l'acide dihydroxy-2,3-benzoïque de formule (VII) ci-après et ses dérivés :



25

, l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque de formule (VIII) ci-après et ses dérivés :



30

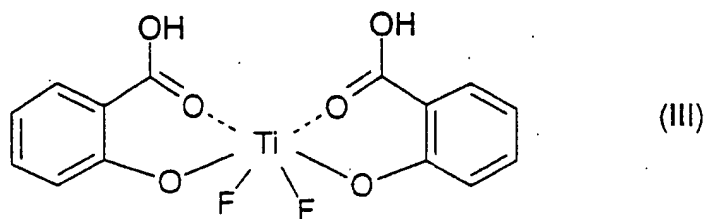
Les composés dans lesquels R représente un ligand de formule (II) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés dans lesquels R représente un ligand de formule (II) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple pour la purification ou l'isolement des composés, font également partie de l'invention.

Les composés dans lesquels R représente un ligand de formule (II) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Un premier exemple de composé dérivé de titane et de fluor selon l'invention, obtenu en utilisant comme ligand L de l'acide hydroxy-2-benzoïque, est le composé représenté par la formule (III) ci-après :



Un autre exemple de dérivé de titane et de fluor selon l'invention dans lequel R représente un composé minéral est l'hexafluorotitanate de potassium de formule K_2TiF_6 .

D'autres exemples de composés utilisables dans le cadre de l'invention sont l'hexafluorotitanate de sodium de formule Na_2TiF_6 et l'hexafluorotitanate d'ammonium de formule $(NH_4)_2TiF_6$.

Les composés utilisables dans le cadre de l'invention, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou
5 qui sont connues de l'Homme du métier.

Les dérivés de titane et de fluor dans lesquels R représente un ligand L de formule (II) ci-dessus peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le document WO 0105797.

10 Les compositions de l'invention ont une teneur en titane variant d'environ 10 à environ 1000 ppm, de préférence d'environ 300 ppm et une teneur en ions fluor variant d'environ 50 à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 240 ppm.

Selon une forme d'exécution, les compositions selon l'invention comprennent de
15 plus un composé fluoré supplémentaire, notamment un sel de fluor, par exemple le fluorure de sodium, le monofluorophosphate de sodium.

Ce composé fluoré supplémentaire est présent dans les compositions de l'invention en une quantité variant d'environ 50 à environ 1500 ppm, de préférence d'environ
20 100 à environ 500 ppm.

Les compositions de l'invention possèdent, à l'état solubilisé, un pH inférieur ou égal à 6, de préférence compris entre environ 5 et environ 1, selon le mode d'administration de la composition. La mise en solution des compositions de
25 l'invention est réalisée de préférence en milieu aqueux, mais peut également être réalisée, en fonction notamment du dérivé de titane et de fluor utilisé, dans un solvant organique tel que l'éthanol.

On a mis en évidence qu'à de telles valeurs de pH, les compositions de l'invention permettent la substitution d'atomes de calcium présents dans l'apatite par du titane
30 et la substitution de groupes hydroxyles, de bicarbonates ou d'impuretés présents dans l'apatite par du fluor.

Cette substitution modifie la structure de l'apatite et la rend plus résistante, non seulement à l'érosion acide et à la carie dentaire, mais également à l'abrasion, à
35 l'usure et aux chocs traumatiques.

L'incorporation d'un composé fluoré supplémentaire augmente encore la résistance de l'apatite à la dissolution par les acides.

5 Il va de soi que l'invention peut s'appliquer, non seulement à l'émail dentaire et à la dentine dans des compositions à usage buccal, mais également à d'autres apatites naturelles, par exemple le tissu osseux, ou artificielles, par exemple des céramiques.

10 Les compositions de l'invention peuvent se présenter sous différentes formes usuelles pour l'administration en situation clinique (voie topique) ou pour la préparation d'apatites artificielles.

En administration par voie topique, les compositions de l'invention peuvent se
15 présenter sous la forme, dans le cas d'une application buccale, d'un dentifrice, d'une poudre à diluer, d'un spray, d'une gomme à mâcher, d'une pastille à sucer, d'un gel dentaire, d'un implant buccal tel qu'un patch, d'un bain de bouche, d'une solution.

Pour une application sur l'os ou sur une apatite artificielle, les compositions de l'invention peuvent se présenter sous la forme d'une solution, d'un gel, d'une pâte,
20 d'une poudre à diluer.

Toutes ces formes en elles-mêmes sont bien connues de l'homme du métier. Outre les composés dérivés de titane, associés ou non à un sel de fluor, les formes mentionnées ci-dessus peuvent comprendre des excipients ou ingrédients
25 conventionnels pour chacune de ces formes.

Par exemple, les formes pour application buccale peuvent contenir des tensio-actifs anioniques, amphotères, zwitterioniques, cationiques ou non-ioniques. Elles peuvent encore comprendre des agents épaississants, des agents de cohésion, des agents édulcorants, humectants ou rafraîchissants, des agents conservateurs, des
30 colorants, des agents blanchissants, des agents aromatisants ou de sapidité, des huiles essentielles de plante, des agents plastifiants, des agents peptisants, des agents anti-tartre, des agents inhibiteurs de la production de composés volatiles soufrés tels les sels et complexes de zinc, des cicatrisants, des agents anti-saignements, des agents de polissage, des agents anti-plaque dentaire tels que la
35 chlorhexidine, l'héxétidine, le chlorure de cétylpyridinium, le triclosan et/ou des

enzymes comme la dextranase, la mutanase, les lysozymes, la lactoferrine ou les peroxydases.

Généralement, la composition selon l'invention administrée par voie topique comprend des composés dérivés de titane en une quantité telle que sa teneur en titane soit supérieure à 0,001 % en poids, de préférence comprise entre 0,01 et 0,1 % en poids, de façon plus préférée comprise entre 0,01 et 0,05 % en poids par rapport au poids total de ladite préparation.

Un premier exemple de composition selon l'invention, sous la forme d'une poudre à diluer extemporanément pour administration par voie topique, comprend les éléments suivants, exprimés en pourcentages en poids par rapport au poids total de la composition :

Composition A :

- composé de formule III	9 %
- mannitol	79 %
- arôme	8 %
- saccharinate de sodium	4 %

20

On obtient à partir d'un sachet de 500 mg de la composition ci-dessus, mis en solution dans 20 ml d'eau purifiée, une solution contenant 300 ppm de titane, de pH compris entre 3,5 et 5.

Un autre exemple de composition selon l'invention, sous la forme d'une poudre à diluer extemporanément pour la préparation d'une solution de renforcement des apatites artificielles, comprend les éléments suivants, exprimés en pourcentages en poids par rapport au poids total de la préparation :

Composition B :

- composé de formule III	100 %
--------------------------	-------

On obtient à partir d'un sachet de 750 mg de la composition ci-dessus, mis en solution dans 100 ml d'eau purifiée, une solution de pH 3 environ et contenant 1000 ppm de titane.

- 5 Lorsque la composition de l'invention est administrée par voie topique, le pH de la composition à l'état solubilisé est inférieur ou égal à 6, de préférence compris entre environ 5 et environ 2.

- 10 Lorsque la composition de l'invention est utilisée pour renforcer une apatite artificielle, le pH de la composition, une fois mise en solution, peut être plus bas que dans le cas d'une utilisation par voie topique. Ainsi, la composition de l'invention a en solution un pH inférieur ou égal à 6, de préférence compris entre environ 4 et environ 1.

- 15 La plupart des composés dérivés de titane et de fluor utilisables dans l'invention, par exemple le composé de formule (III), sont acides en solution aqueuse. Dans certains cas, il est cependant nécessaire d'ajuster le pH de la composition, pour qu'il soit inférieur ou égal à 6. Dans d'autres cas, il peut être également nécessaire d'augmenter le pH, lorsque la composition présente à l'état solubilisé un
- 20 caractère acide trop fort.

- Le pH de la composition peut être ajusté, en fonction de l'acidité relative des dérivés de titane et de fluor utilisés, par des agents acides ou alcalins supplémentaires, selon le cas. De tels agents sont connus en eux-mêmes pour cette utilisation dans
- 25 des compositions destinées à être administrées à l'homme.

- Par exemple, des agents acides utilisables sont notamment l'acide citrique, l'acide chlorhydrique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique et des agents alcalins utilisables sont notamment l'hydroxyde de sodium, la monoéthanolamine, la diéthanolamine, la triéthanolamine.

30

L'invention a également pour objet l'utilisation d'une composition comprenant au moins un dérivé de titane et de fluor pour le renforcement de matériaux à base d'apatite.

Selon l'invention, la composition comprenant au moins un dérivé de titane et de fluor est telle que définie dans ce qui précède.

L'invention est particulièrement utile pour le renforcement d'apatite ou
5 d'hydroxyapatite naturelle ou artificielle telle que définie dans ce qui précède.

L'invention a également pour objet un procédé de renforcement de matériaux à base d'apatite.

10 Le procédé de l'invention se caractérise en ce qu'il comprend l'étape consistant à appliquer sur le matériau à base d'apatite une composition comprenant un dérivé de titane et de fluor telle que définie dans ce qui précède, ladite composition possédant, à l'état solubilisé, un pH inférieur ou égal à 6.

15 Selon le procédé de l'invention, préalablement à l'application de la composition, une étape de traitement avec un composé acide ou déminéralisant peut être réalisée.
De préférence, cette étape de traitement est réalisée en utilisant un agent acide ou déminéralisant tel que l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique.

20 Selon une variante d'exécution du procédé de l'invention, la composition appliquée sur le matériau à base d'apatite à renforcer comprend un dérivé de titane et de fluor tel que défini dans ce qui précède, et comprend de plus un composé fluoré supplémentaire, notamment sous forme de sel, tel que défini dans ce qui précède.

25 L'invention a également pour objet l'utilisation de composés dérivés de titane et de fluor, pour protéger les matériaux à base d'apatite contre les colorations, notamment extrinsèques.

30 L'invention consiste donc en l'utilisation d'au moins un dérivé de titane et de fluor répondant à la formule générale (I) ci-après :

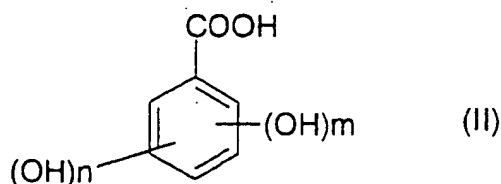


dans laquelle

x est un entier variant de 1 à 6 et y est 0, 1 ou 2, et R représente :

35 - un composé choisi parmi K, Na ou NH₄, ou

- un ligand L de formule (II) ci-après :



dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat, en tant qu'agent anti-coloration des matériaux à base d'apatite dans une composition à usage buccal.

10 La composition à usage buccal définie ci-dessus possède à l'état solubilisé, de préférence en milieu aqueux, un pH inférieur ou égal à 6.

15 Des ligands L utilisables sont notamment ceux décrits dans ce qui précède, notamment les composés de formule (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) et leurs dérivés.

Un premier exemple de composé dérivé de titane et de fluor utilisable dans l'invention est le composé de formule (III) défini dans ce qui précède.

20 Un autre exemple de dérivé de titane et de fluor utilisable selon l'invention dans lequel R représente un composé minéral, en plus de ceux déjà décrits dans ce qui précède, est le tétrafluorure de titane de formule TiF_4 .

25 Les compositions à usage buccal utilisables pour protéger les matériaux à base d'apatite contre les colorations sont telles que définies dans ce qui précède, notamment quant à leur teneur en titane, fluor, les excipients utilisables, leur pH, leur forme d'administration.

30 Un exemple de composition à usage buccal utilisable dans l'invention, sous la forme d'une poudre à diluer extemporanément pour la préparation d'une solution anti-coloration des apatites, est la composition B telle que définie dans ce qui précède.

L'invention a également pour objet un procédé de protection contre la coloration des matériaux à base d'apatite.

Le procédé de l'invention se caractérise en ce qu'il comprend l'étape consistant à appliquer sur le matériau à base d'apatite une composition comprenant un dérivé de titane et de fluor telle que définie dans ce qui précède, ladite composition possédant, à l'état solubilisé, un pH inférieur ou égal à 6.

5

Selon le procédé de l'invention, préalablement à l'application de la composition, une étape de traitement avec un composé acide ou déminéralisant peut être réalisée.

De préférence, cette étape de traitement est réalisée en utilisant un agent acide ou déminéralisant tel que l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique.

10

Selon une variante d'exécution du procédé de l'invention, la composition appliquée sur le matériau à base d'apatite comprend un dérivé de titane et de fluor tel que défini dans ce qui précède, et comprend de plus un composé fluoré supplémentaire, notamment sous forme de sel, tel que défini dans ce qui précède.

15

Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer l'invention.

Exemple 1

20

Pour étudier les effets des compositions de l'invention sur le renforcement de l'hydroxyapatite, les compositions 1 et 2 selon l'invention sont préparées :

Composition 1 : solution aqueuse d'hexafluorotitanate de potassium (à 200, 400 ou 1000 ppm de titane) pour une application locale.

25

Composition 2 : solution aqueuse du composé de formule III (à 200, 300, 400 ou 1000 ppm de titane) pour une application locale.

30

Modification de la structure de l'hydroxyapatite

Les compositions ci-dessus (de pH compris entre 1 et 6) sont mises en contact avec de la poudre d'hydroxyapatite achetée dans le commerce.

La composition de l'hydroxyapatite après traitement est étudiée par spectroscopie photoélectronique à rayons X.

35

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau I ci-après.

Tableau I

	Ca	O	Ti	F	Ti/Ca	F/O
C	21,4	63,9				
X1	18,2	58,5	3,5	6,3	0,19	0,11
X2	18,3	57,1	3,8	7,5	0,21	0,13
Y1	14,2	61,0	6,2	5,5	0,44	0,09
Y2	13,0	60,3	7,3	6,0	0,56	0,10

C : hydroxyapatite témoin (traitée avec de l'eau)

X1 et X2 : hydroxyapatite traitée avec la composition 1 (solutions à 200 et 400 ppm de titane, respectivement)

Y1 et Y2 : hydroxyapatite traitée avec la composition 2 (solutions à 200 et 400 ppm de titane, respectivement)

Ces résultats montrent que la structure de l'hydroxyapatite s'appauvrit en calcium et en oxygène au contact des compositions de l'invention, et s'enrichit en titane et en fluor, et ce d'autant plus que la solution appliquée est plus concentrée.

L'analyse des échantillons d'hydroxyapatite traitée est poursuivie par spectrométrie de masse. Le pourcentage de calcium substitué par le titane et le pourcentage de groupes hydroxyles substitués par le fluor sont comparés à ceux obtenus après mise en contact de l'hydroxyapatite avec une solution de fluorure de sodium.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau II ci-après.

Tableau II

<i>Traitement de l'hydroxyapatite</i>	<i>Substitution de Ca par Ti</i>	<i>Substitution de OH par F</i>
NaF	0,3 %	52,0 %
X3	17,1 %	63,0 %
Y3	40,3 %	55,3 %

X3 : composition 1 à 1000 ppm de titane

Y3 : composition 2 à 1000 ppm de titane

NaF : fluorure de sodium à teneur en fluor de 1000 ppm.

Ces résultats montrent la substitution simultanée de calcium par du titane et de groupes hydroxyles par du fluor avec les solutions testées.

Modification de la composition de l'émail dentaire après application topique

Pour évaluer les effets du traitement par application locale, des dents humaines fraîchement extraites sont mises en contact avec la composition 2. Sur chaque dent
5 une fenêtre expérimentale est définie et séparée en deux parties. Une attaque acide modérée (acide phosphorique dilué pendant 1 minute) est réalisée sur la fenêtre. L'une des moitiés de la fenêtre est ensuite isolée sous de la cire, pendant que l'autre moitié est exposée au traitement avec la composition 3 à 300 ppm de titane.

10 L'émail situé sous la moitié traitée est examiné par microscopie électronique à balayage. Sa composition en titane est déterminée par analyse élémentaire, au moyen d'un spectroscope photoélectronique à rayons-X. Les résultats mettent en évidence une modification de l'hydroxyapatite qui constitue l'émail dentaire, liée à l'incorporation en profondeur de titane dans la structure.

15 Les résultats montrent que l'invention permet non seulement la substitution des groupes hydroxyles par le fluor, mais également la substitution de calcium par du titane dans les conditions d'application locale de la composition de l'invention, en milieu acide.

20

Exemple 2

Pour étudier les effets de composés dérivés de titane et de fluor sur les colorations extrinsèques des dents, on a préparé la composition suivante:

- 25 - solution aqueuse du composé de formule III à 0,2 % (correspondant à 0,036% de titane)

La solution est utilisée en application locale, à un pH environ 4,6.

Effet *in vitro* sur les précurseurs de la coloration

30 On utilise, comme modèle de coloration un précurseur à base de lysine en présence d'un sucre réducteur, qui produit par réaction des mélanoides de couleur brune.

Une solution aqueuse contenant 100 mM de lysine et 100 mM de sucre réducteur est préparée. La solution aqueuse du composé de formule III préparée ci-dessus est
35 mélangée (mélange 50/50 v/v) avec la solution de lysine et de sucre réducteur,

équilibrée à 60°C pendant 3 jours, puis diluée (1/1 v/v) soit dans l'eau (solution 1), soit dans de la salive artificielle (solution 2). Des mélanges témoins dans lesquels la solution du composé de formule III est remplacée par de l'eau sont également préparés de la même façon (solutions 3 et 4, respectivement). L'apparition du chromophore mélanoïde dans le mélange est mesurée par spectrophotométrie pendant 15 jours.

Les résultats obtenus sont indiqués sur la figure 1.

L'absorbance est mesurée à 500 nm. Il apparaît que, *in vitro*, la solution contenant le dérivé de titane et de fluor inhibe la formation de chromophore mélanoïde coloré à partir de lysine et de sucre réducteur.

Des résultats analogues sont obtenus lorsque l'on utilise du fer ou de l'étain en présence d'une source d'ion sulfures en tant que précurseurs de coloration.

Exemple 3

Protection de la dent *ex vivo* contre la coloration

Pour évaluer les effets du traitement par application locale, des dents humaines fraîchement extraites sont mises en contact avec la même solution que dans l'exemple 1. Une fenêtre expérimentale est définie sur chaque dent et la zone restante est masquée sous de la cire. Les dents sont ensuite exposées au traitement avec la même solution que dans l'exemple 1.

Après rinçage, la cire est retirée et les dents sont immergées dans une solution aqueuse contenant de la lysine et un sucre réducteur, selon le modèle décrit dans l'exemple 1, à 60°C pendant 2 jours.

Les résultats montrent que les parties des dents traitées avec la solution contenant le dérivé de titane et de fluor n'ont pas subi de coloration significative, alors que les zones non traitées sont fortement colorées de brun.

La protection conférée par le dérivé de titane et de fluor dans les conditions décrites est ainsi mise en évidence directement sur la dent.

Revendications

1. Composition destinée à renforcer les matériaux à base d'apatite, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé de titane et de fluor répondant à la formule générale (I) ci-après :

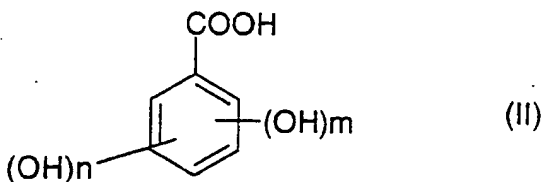


dans laquelle

x est un entier variant de 1 à 6 et y est 0, 1 ou 2, avec la condition que quand y est 0, x ne représente pas 4

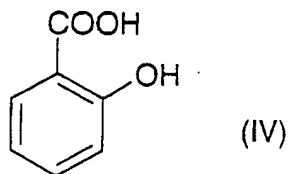
et R représente :

- un composé choisi parmi K, Na ou NH_4 , ou
- un ligand L de formule (II) ci-après :

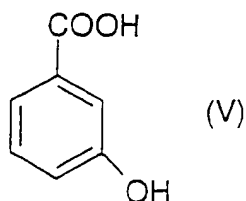


- dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat,
- la composition étant caractérisée de plus en ce qu'elle possède, à l'état solubilisé, de préférence en milieu aqueux, un pH inférieur ou égal à 6.

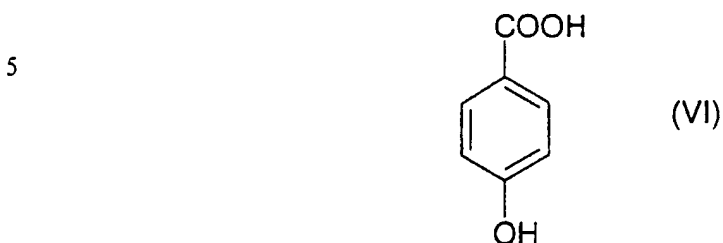
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les ligands L sont notamment les dérivés d'acide benzoïque, notamment l'acide hydroxy-2-benzoïque de formule (IV) ci-après et ses dérivés :



, l'acide hydroxy-3-benzoïque de formule (V) ci-après et ses dérivés :

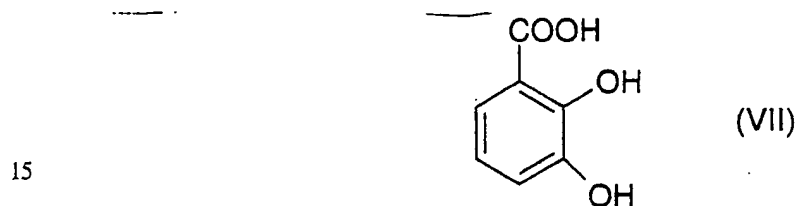


, l'acide hydroxy-4-benzoïque de formule (VI) ci-après et ses dérivés :

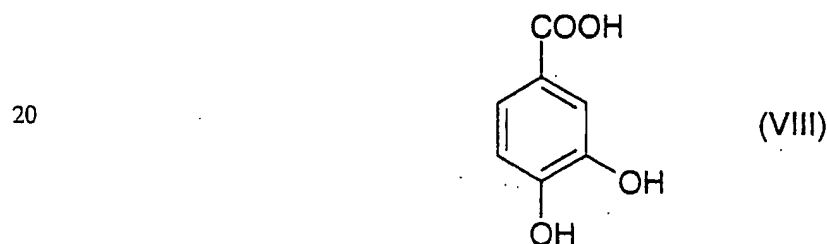


10

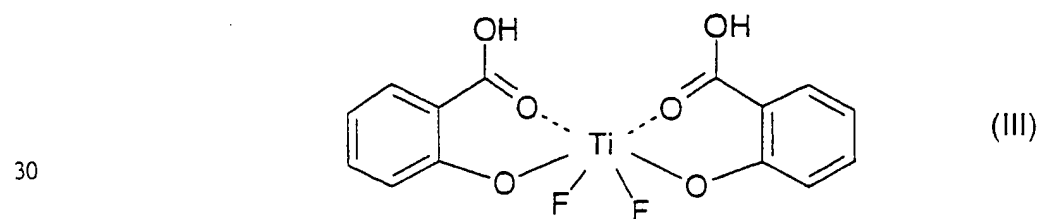
, l'acide dihydroxy-2,3-benzoïque de formule (VII) ci-après et ses dérivés :



, l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque de formule (VIII) ci-après et ses dérivés :



3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en que le composé dérivé
25 de titane et de fluor est le composé représenté par la formule suivante (III) :



4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de
35 titane et de fluor est notamment l'hexafluorotitanate de potassium de formule K_2TiF_6 ,

l'hexafluorotitanate de sodium de formule Na_2TiF_6 , l'hexafluorotitanate d'ammonium de formule $(\text{NH}_4)_2\text{TiF}_6$.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle possède une teneur en titane variant d'environ 10 à environ 1000 ppm, de préférence d'environ 300 ppm et une teneur en ions fluor variant d'environ 50 à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 240 ppm.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend, pour une administration topique, un composé dérivé de titane et de fluor en une quantité telle que la teneur en titane soit supérieure à 0,001% en poids, de préférence comprise entre 0,01 et 0,1% en poids, de façon plus préférée comprise entre 0,01 % et 0,05 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus un composé fluoré supplémentaire, notamment un sel de fluor, par exemple le fluorure de sodium ou le monofluorophosphate de sodium, en une quantité variant d'environ 50 ppm à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 100 ppm à environ 500 ppm.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle est administrée par voie topique sous forme d'un dentifrice, d'une poudre à diluer, d'un spray, d'une gomme à mâcher, d'une pastille à sucer, d'un gel, d'un implant buccal tel qu'un patch, d'un bain de bouche, d'une solution.

9. Utilisation d'au moins un composé dérivé de titane et de fluor répondant à la formule générale (I) ci-après :



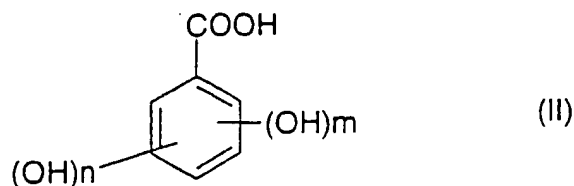
dans laquelle

x est un entier variant de 1 à 6 et y est 0, 1 ou 2, avec la condition que quand y est 0, x ne représente pas 4

et R représente :

- un composé choisi parmi K, Na ou NH_4 , ou

- un ligand L de formule (II) ci-après :



5

dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat, pour le renforcement de matériaux à base d'apatite.

10 10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que la composition est telle que définie dans l'une quelconque des revendications 2 à 8.

11. Utilisation selon la revendication 9 ou 10 pour le renforcement d'hydroxyapatites naturelles, notamment l'émail dentaire, la dentine, les os, ainsi
15 que les céramiques artificielles à base de phosphate de calcium destinées à des applications médicales, notamment implants dentaires, dispositifs d'implantation percutanés ou parodontaux, prothèses osseuses utilisées en chirurgie orthopédique, maxillo-faciale ou spinale.

20 12. Procédé de renforcement de matériaux à base d'apatite, comprenant l'étape consistant à appliquer sur le matériau à base d'apatite une composition comprenant un dérivé de titane et de fluor telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 8, ladite composition possédant, à l'état solubilisé, un pH inférieur ou égal à 6.

25

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que, préalablement à l'application de la composition, une étape de traitement avec un composé acide ou déminéralisant est réalisée.

30 14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le composé acide ou déminéralisant est notamment l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique.

15. Utilisation d'au moins un dérivé de titane et de fluor répondant à la formule
35 générale (I) ci-après :

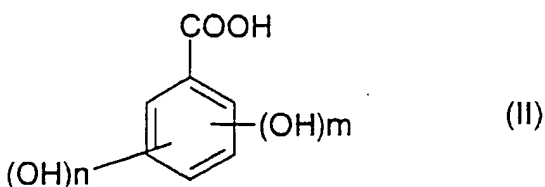


dans laquelle

x est un entier variant de 1 à 6 et y est 0, 1 ou 2, et R représente :

- un composé choisi parmi K, Na ou NH₄, ou
- un ligand L de formule (II) ci-après :

5

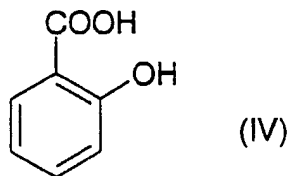


- 10 dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat, en tant qu'agent anti-coloration des matériaux à base d'apatite dans une composition à usage buccal.

16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que la composition possède, à l'état solubilisé, de préférence en milieu aqueux, un pH inférieur ou égal à 6.

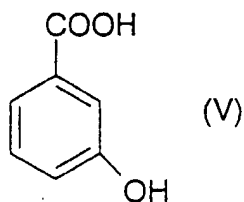
17. Utilisation selon la revendication 15 ou 16, caractérisée en ce que les ligands L sont notamment les dérivés d'acide benzoïque, notamment l'acide hydroxy-2-benzoïque de formule (IV) ci-après et ses dérivés :

20



25

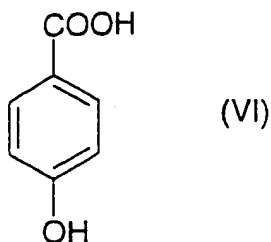
, l'acide hydroxy-3-benzoïque de formule (V) ci-après et ses dérivés :



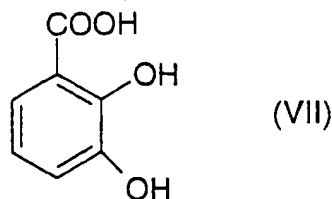
30

, l'acide hydroxy-4-benzoïque de formule (VI) ci-après et ses dérivés :

35

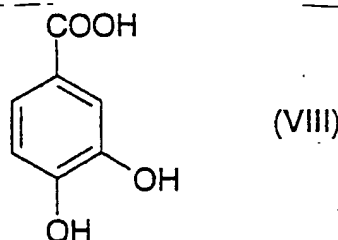


5 , l'acide dihydroxy-2,3-benzoïque de formule (VII) ci-après et ses dérivés :



10

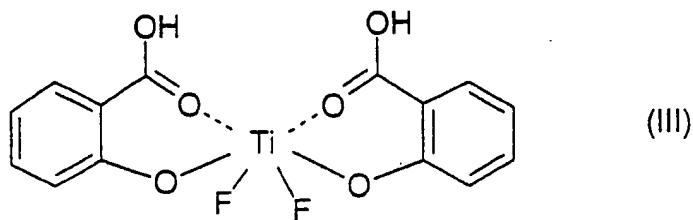
, l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque de formule (VIII) ci-après et ses dérivés :



15

18. Utilisation selon la revendication 15 ou 16, caractérisée en ce que le composé dérivé de titane et de fluor est le composé représenté par la formule suivante (III) :

20



25

19. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que le dérivé de titane et de fluor est notamment le tétrafluorure de titane de formule TiF_4 ,
30 l'hexafluorotitanate de potassium de formule K_2TiF_6 , l'hexafluorotitanate de sodium de formule Na_2TiF_6 , l'hexafluorotitanate d'ammonium de formule $(\text{NH}_4)_2\text{TiF}_6$.

20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 15 à 19, caractérisée en ce que la composition possède une teneur en titane variant d'environ 10 à
35 environ 1000 ppm, de préférence d'environ 300 ppm et une teneur en ions fluor variant d'environ 50 à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 240 ppm.

21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 15 à 19, caractérisée en ce que la composition comprend, pour une administration topique, un composé dérivé de titane et de fluor en une quantité telle que la teneur en titane soit
5 supérieure à 0,001 % en poids, de préférence comprise entre 0,01 et 0,1 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

22. Composition selon l'une quelconque des revendications 15 à 21, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus un composé fluoré supplémentaire,
10 notamment un sel de fluor, par exemple le fluorure de sodium ou le monofluorophosphate de sodium, en une quantité variant d'environ 50 ppm à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 100 ppm à environ 500 ppm.

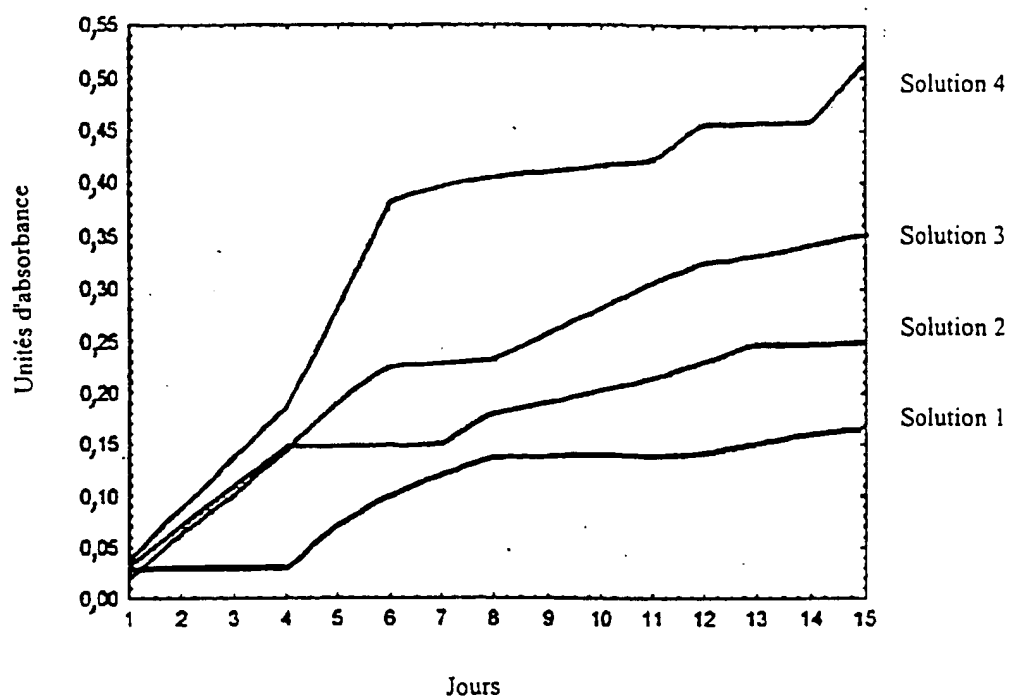
23. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 15 à 22, caractérisée
15 en ce que la composition est administrée par voie topique sous forme d'un dentifrice, d'une poudre à diluer, d'un spray, d'une gomme à mâcher, d'une pastille à sucer, d'un gel, d'un implant buccal tel qu'un patch, d'un bain de bouche, d'une solution.

20 24. Procédé de protection des matériaux à base d'apatite contre la coloration, comprenant l'étape consistant à appliquer sur le matériau à base d'apatite une composition comprenant un dérivé de titane et de fluor telle que définie selon l'une quelconque des revendications 15 à 23, ladite composition possédant, à l'état solubilisé, un pH inférieur ou égal à 6.

25 25. Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que, préalablement à l'application de la composition, une étape de traitement avec un composé acide ou déminéralisant est réalisée.

30 26. Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que le composé acide ou déminéralisant est notamment l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique.

Figure 1



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



04 MAR 2005

(43) Date de la publication internationale
18 mars 2004 (18.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/021970 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 6/033, A61L 27/12

(74) Mandataire : MONAIN, Patrice; Sanofi-Synthelabo,
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002643

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
4 septembre 2003 (04.09.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Données relatives à la priorité :
02/11062 6 septembre 2002 (06.09.2002) FR
03/03472 21 mars 2003 (21.03.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CAZOR,
Jean, Louis [FR/FR]; 56, rue Saint-Antoine, F-75004
Paris (FR). GROOTVELD, Martin [GB/GB]; 70 Claren-
don Way, St. Pauls Cray, Orpington, Kent BR5 2PF (GB).
LHUISSET, François [FR/FR]; 8-10, avenue Gallieni,
F-94250 Gentilly (FR). ROBINEAU, Pascale [FR/FR];
271bis, rue de Paris, F-91120 Palaiseau (FR). SILWOOD,
Christopher [GB/GB]; 3 Landseer Road, Bush Hill Park,
Enfield, Middlesex EN1 1DP (GB). SOFEIR, Maurice
[FR/FR]; 38, rue de Turin, F-75008 Paris (FR).

(88) Date de publication du rapport de recherche
Internationale: 6 mai 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITION FOR REINFORCING APATITE-BASED MATERIALS

(54) Titre : COMPOSITION POUR RENFORCER LES MATERIAUX A BASE D'APATITE

(57) Abstract: The invention concerns a composition comprising at least one titanium and fluorine derivative for reinforcing ma-
terials based on natural or synthetic apatite, in particular teeth, bones, dental implants and surgical prostheses. The inventive com-
positions enable in particular apatite materials to be enriched with titanium and fluorine. The invention also concerns a method for
reinforcing apatite-based materials using said compositions, and use of titanium and fluorine derivatives to fight against staining of
apatite-based material.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à une composition comprenant au moins un dérivé de titane et de fluor pour renforcer les
matériaux à base d'apatite naturelle ou artificielle, notamment les dents, les os, les implants dentaires et les prothèses chirurgicales.
Les compositions de l'invention permettent notamment un enrichissement en titane et en fluor des matériaux à base d'apatite. L'in-
vention se rapporte également à un procédé de renforcement des matériaux à base d'apatite utilisant les compositions de l'invention,
ainsi qu'à une utilisation de dérivés de titane et de fluor pour lutter contre la coloration des matériaux à base d'apatite.

WO 2004/021970 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr Application No
PCT/FR 03/043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K6/033 A61L27/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61L A61Q C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 05797 A (FINIDORI CLAUDINE ; SANOFI SYNTHELABO (FR)) 25 January 2001 (2001-01-25) cited in the application the whole document ---	1-26
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198017 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B06, AN 1980-30039C XP002272820 & JP 55 035015 A (TOYO SEIYAKU KASEI KK), 11 March 1980 (1980-03-11) abstract ---	1-4, 9, 10, 12-19, 24-26
A	US 4 601 898 A (STIER ROGER E ET AL) 22 July 1986 (1986-07-22) column 1, line 53 - column 2, line 59 --- -/--	1-10, 12-26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2004

Date of mailing of the international search report

19/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No
PCT/FR 03/ 3

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 104 640 A (INA SEITO KK) 4 April 1984 (1984-04-04) page 1, line 7-15, 20, 32-35 page 2, line 4-6, 16-20 page 4, line 24-27 page 6, line 34-36 page 9, line 2, 3, 8, 9 ---	1-26
A	EP 0 116 298 A (OSBORN JOHANNES FRIEDRICH DR) 22 August 1984 (1984-08-22) claims ---	1
A	WO 00 02830 A (WENGER THOMAS ;HECKMANN KLAUS (DE); NERLICH MICHAEL (DE)) 20 January 2000 (2000-01-20) page 3, paragraph 2 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern
PCT/rk U3/ 13

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0105797	A	25-01-2001	FR 2796383 A1 19-01-2001
			AT 251170 T 15-10-2003
			AU 6296800 A 05-02-2001
			BR 0012475 A 02-04-2002
			CA 2378855 A1 25-01-2001
			CN 1361785 T 31-07-2002
			CZ 20020136 A3 17-04-2002
			DE 60005690 D1 06-11-2003
			DK 1202996 T3 09-02-2004
			EP 1202996 A1 08-05-2002
			WO 0105797 A1 25-01-2001
			HU 0202803 A2 28-03-2003
			JP 2003513011 T 08-04-2003
			NO 20020156 A 15-03-2002
			TR 200200070 T2 21-06-2002
			ZA 200200222 A 10-04-2003
JP 55035015	A	11-03-1980	JP 1212087 C 12-06-1984
			JP 58035486 B 03-08-1983
US 4601898	A	22-07-1986	CA 1257546 A1 18-07-1989
EP 0104640	A	04-04-1984	JP 1377234 C 08-05-1987
			JP 59057970 A 03-04-1984
			JP 61041876 B 18-09-1986
			JP 1481334 C 10-02-1989
			JP 59057971 A 03-04-1984
			JP 63027308 B 02-06-1988
			AT 31914 T 15-01-1988
			DE 3375298 D1 18-02-1988
			EP 0104640 A2 04-04-1984
			GB 2130187 A ,B 31-05-1984
			KR 9101364 B1 04-03-1991
			US 4503157 A 05-03-1985
EP 0116298	A	22-08-1984	DE 3301122 A1 19-07-1984
			AT 27548 T 15-06-1987
			DE 3464011 D1 09-07-1987
			EP 0116298 A1 22-08-1984
WO 0002830	A	20-01-2000	DE 19830795 A1 13-01-2000
			AT 228983 T 15-12-2002
			AU 5280599 A 01-02-2000
			DE 19981250 D2 27-09-2001
			DE 59903665 D1 16-01-2003
			WO 0002830 A1 20-01-2000
			EP 1094996 A1 02-05-2001
			ES 2188208 T3 16-06-2003

Continuation of Box I.1

Although claims 9-26 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the composition.

Continuation of Box I.1

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/00003

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K6/033 A61L27/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K A61L A61Q C07F

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 01 05797 A (FINIDORI CLAUDINE ; SANOFI SYNTHELABO (FR)) 25 janvier 2001 (2001-01-25) cité dans la demande le document en entier	1-26
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 198017 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B06, AN 1980-30039C XP002272820 & JP 55 035015 A (TOYO SEIYAKU KASEI KK), 11 mars 1980 (1980-03-11) abrégé	1-4, 9, 10, 12-19, 24-26
A	US 4 601 898 A (STIER ROGER E ET AL) 22 juillet 1986 (1986-07-22) colonne 1, ligne 53 - colonne 2, ligne 59	1-10, 12-26
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Böhm, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No
PCT/FR 03/0143

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 104 640 A (INA SEITO KK) 4 avril 1984 (1984-04-04) page 1, ligne 7-15, 20, 32-35 page 2, ligne 4-6, 16-20 page 4, ligne 24-27 page 6, ligne 34-36 page 9, ligne 2, 3, 8, 9 ----	1-26
A	EP 0 116 298 A (OSBORN JOHANNES FRIEDRICH DR) 22 août 1984 (1984-08-22) revendications -----	1
A	WO 00 02830 A (WENGER THOMAS ;HECKMANN KLAUS (DE); NERLICH MICHAEL (DE)) 20 janvier 2000 (2000-01-20) page 3, alinéa 2 -----	1

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.1

Bien que les revendications 9-26 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés à la composition.

Suite du cadre I.1

Règle 39.1(iv) PCT - Méthode de traitement thérapeutique du corps humain ou animal

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n^{os} —
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
2. ☐ Les revendications n^{os}
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar. nationale No
PCT/FR 03/ 13

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0105797 A	25-01-2001	FR 2796383 A1	19-01-2001
		AT 251170 T	15-10-2003
		AU 6296800 A	05-02-2001
		BR 0012475 A	02-04-2002
		CA 2378855 A1	25-01-2001
		CN 1361785 T	31-07-2002
		CZ 20020136 A3	17-04-2002
		DE 60005690 D1	06-11-2003
		DK 1202996 T3	09-02-2004
		EP 1202996 A1	08-05-2002
		WO 0105797 A1	25-01-2001
		HU 0202803 A2	28-03-2003
		JP 2003513011 T	08-04-2003
		NO 20020156 A	15-03-2002
		TR 200200070 T2	21-06-2002
		ZA 200200222 A	10-04-2003
JP 55035015 A	11-03-1980	JP 1212087 C	12-06-1984
		JP 58035486 B	03-08-1983
US 4601898 A	22-07-1986	CA 1257546 A1	18-07-1989
EP 0104640 A	04-04-1984	JP 1377234 C	08-05-1987
		JP 59057970 A	03-04-1984
		JP 61041876 B	18-09-1986
		JP 1481334 C	10-02-1989
		JP 59057971 A	03-04-1984
		JP 63027308 B	02-06-1988
		AT 31914 T	15-01-1988
		DE 3375298 D1	18-02-1988
		EP 0104640 A2	04-04-1984
		GB 2130187 A ,B	31-05-1984
		KR 9101364 B1	04-03-1991
		US 4503157 A	05-03-1985
EP 0116298 A	22-08-1984	DE 3301122 A1	19-07-1984
		AT 27548 T	15-06-1987
		DE 3464011 D1	09-07-1987
		EP 0116298 A1	22-08-1984
WO 0002830 A	20-01-2000	DE 19830795 A1	13-01-2000
		AT 228983 T	15-12-2002
		AU 5280599 A	01-02-2000
		DE 19981250 D2	27-09-2001
		DE 59903665 D1	16-01-2003
		WO 0002830 A1	20-01-2000
		EP 1094996 A1	02-05-2001
		ES 2188208 T3	16-06-2003